

**Universitetet i Oslo**

**Prosjektoppgave i profesjonsstudiet i medisin 2009**

# **Behandling og forebygging av malaria i Vest-Afrika - med fokus på Gambia**



**Av Nina Borovski Berge og Malthe Damtoft Poulsen**

# **Innholdsfortegnelse**

<b>1.0 Abstract</b>	4
<b>2.0 Innledning</b>	4
<b>3.0 Metode</b>	5
<b>4.0 Hoveddel</b>	5
<i>4.1.0 Malaria – hva er malaria?</i>	5
<i>4.2.0 Epidemiologi</i>	7
<i>4.3.0 Symptomer og komplikasjoner</i>	8
<i>4.4.0 Diagnostikk</i>	9
4.4.1 Klinikk	9
4.4.2 Mikroskopi	10
4.4.3 RDTs (rapid diagnostic tests)	11
4.4.4 PCR (polymerase chain reaction)	12
<i>4.5.0 Behandling</i>	12
4.5.1 Behandling av ukomplisert <i>P. falciparum</i> -malaria	13
4.5.1.1 Artemisininbasert kombinasjonsterapi (ACT)	13
4.5.1.2 Annen behandling ved ukomplisert malaria	15
4.5.1.3 Mislykket behandling	15
4.5.1.4 Behandling av gravide	16
4.5.1.5 Behandling av små barn	16
4.5.1.6 Behandling av reisende	17
4.5.2 Behandling av alvorlig <i>P. falciparum</i> -malaria	17
4.5.2.1 Klinisk vurdering	18
4.5.2.2 Umiddelbar behandling	19
4.5.2.3 Spesifikk anti-malariabehandling	20

4.5.2.4 Supplerende behandling	21
4.5.2.5 Gravide med alvorlig malaria	22
4.5.3 Behandling av malaria i Gambia	23
<i>4.6.0 Farmakologi</i>	25
4.6.1 Angrepspunkter for ulike anti-malariamedikamenter	25
4.6.2 Rasjonalet bak ACT	27
<i>4.7.0 Forebygging</i>	27
4.7.1 Insekticidbehandlede myggnett (ITN)	27
4.7.2 Intermitterende preventiv behandling for gravide (IPT)	29
4.7.3 Intermitterende malariabehandling hos barn	30
4.7.4 Innendørs sprøyting med insecticide midler (IRS)	30
4.7.5 Vaksine	31
<b>5.0 Diskusjon</b>	32
<b>6.0 Appendiks</b>	33
6.1 Klorokin	33
6.2 Amodiakin	34
6.3 Kinin	35
6.4 Meflokin	36
6.5 Artemisininderivater	37
6.6 Lumefantrin	39
6.7 Sulfadoksin	39
6.8 Pyrimethamin	40
6.9 Proguanil	41
6.10 Atovakvon	41
<b>7.0 Kilder</b>	42

## **1.0.0 Abstract**

Malaria is a major problem in Africa, in 2006 causing around 200 million episodes of disease. Worldwide, over 1 million people die of this disease each year. *Plasmodium falciparum* is the dominating parasite in Western Africa and is the reason of most deaths due to malaria. There has been a problem with resistance against chloroquine, which is a cheap and easy available antimalarial drug. WHO now recommends artemisinin-based combination therapy (ACT) which is more efficient and less vulnerable for the development of resistance. Most of the malariaendemic countries worldwide have now adopted this regime of treatment. There are four types of ACT recommended by the WHO: arthemeter-lumefantrine (Coartem), artesunate+amodiaquine (ASAQ), artesunate+mefloquine and artesunate+sulfadoxine-pyrimethamine. Two of these drug regimes are available as combination tablets (Coartem and ASAQ), which increases compliance. In February 2008, The Gambia changed their treatment regime for uncomplicated malaria to Coartem, and this lead to a decreasing number of deaths due to malaria. The treatment for severe malaria is recommended to be parenteral quinine, which is widely used, or parenteral artesunate.

Besides treatment, prevention of malaria is important. Insecticide treated mosquito nets (ITN) are distributed all over Sub-Saharan Africa, and are primarily given pregnant women and children under five years. Pregnant woman are also given intermittent preventive treatment (IPT); which is two doses of sulfadoxine-pyrimethamine, one dose given in the second, and one given in the third trimester. Besides this, indoor residual spraying (IRS) contributes to prevention of malaria by reducing the life span and density of mosquitoes.

## **2.0.0 Innledning**

Hvert år dør nærmere én million mennesker av malaria, de fleste av dem barn under fem år (1). Dette er en sykdom som for en stor del rammer den tredje verden og dermed dem som har minst ressurser. Fattigdom skaper malaria og malaria skaper fattigdom. Av de 247 millioner malariaepisodene i verden estimert i 2006, var 86% av tilfellene i

Afrika, og det er også her majoriteten av dødsfallene er, fortrinnsvis sør for Sahara (1). Ett afrikansk barn dør hvert 30. sekund av malaria (2).

I denne oppgaven har vi tatt for oss hvordan malaria blir forebygget og behandlet i Vest-Afrika med Gambia som eksempel. Vi har spesielt sett på WHO's retningslinjer og hvorvidt disse følges i regionen. Av de fire malariatypene, har vi kun sett på behandling for infeksjon med *Plasmodium falciparum* da dette er den dominerende parasitten i Vest-Afrika, hvor over 98% av malariatilfellene har denne som årsak (1).

I de fleste land er helsemyndighetene i dag enige om at den beste måten å behandle og forebygge malaria på, er ved bruk av artemisin-basert kombinasjonsterapi (ACT), langtids-insekticidbehandlede myggnett (ITN), innendørs spraying med insekticide midler (IRS) samt intermitterende preventiv behandling (ITP) for gravide i høyendemiske områder. Sistnevnte er begrenset til Afrika der 33 av 45 land har dette som et offentlig helsetiltak (1).

### **3.0.0 Metode**

Til denne oppgaven gjorde vi en litteraturstudie der vi gikk gjennom artikler som omhandlet emnet. Vi søkte i PubMed, Cochrane Library og også Google, der vi blant annet har kommet fram til gode artikler i *The Lancet* og rapporter fra WHO. Vi søkte på "malaria" med tilleggsord som "treatment", "prevention", "West-Africa" og "Gambia". I tillegg brukte vi lærebøker i farmakologi, mikrobiologi og indremedisin. Som supplement til dette var vi i Gambia i juli/august 2008 der vi besøkte *Royal Victoria Teaching Hospital* i Banjul samt fire helseklinikker i distriktene rundt hovedstaden (Serekunda, Sukuta, Brikama og Bakau). Vi fikk her et innblikk i hvordan malaria ble diagnostisert, behandlet og forebygget. Som nevnt i innledningen, har vi avgrenset oppgaven til behandling og forebygging av *P. falciparum*.

### **4.0.0 Hoveddel**

#### **4.1.0 Malaria – hva er malaria?**

Malariaparasitten er en protozoe – en encellet eukaryot organisme. Den har en livssyklus som er avhengig av mennesket som vert, samt av hunnmyggen hos Anopheles-arten. (3)

Det finnes i hovedsak fem typer malaria som kan infisere mennesker – Plasmodium vivax, Plasmodium ovale, Plasmodium malariae, Plasmodium knowlesi og Plasmodium falciparum. Det finnes flere forskjeller på de ulike typene, både i livssyklus, utbredelse etc. P. vivax og P. ovale er for eksempel de eneste typene som kan avsette hypnozoitter i hepatocytene – parasitter som vil gå i dvale i leveren for på et senere tidspunkt å kunne bli reaktivert og dermed utløse en infeksjon. (3) På verdensbasis er det P. vivax som er dominerende, mens det i Afrika i all hovedsak er P. falciparum som skaper problemer. Særlig i Vest-Afrika, som vi har valgt å konsentrere oss om, er det nesten utelukkende P. falciparummalaria. P. falciparum er også den typen malaria som regnes som mest alvorlig, og som fører til klart flest dødsfall verden sett under ett (4, 33).

#### Livssyklus:

Malariaparasitten kan overføres til mennesket som sporozoitter, sporer, når en bærende hunnmygg av typen Anopheles stikker. Disse sporozoittene kommer over i blodbanen, og de som ikke ødelegges av immunforsvaret blir tatt opp i leverparenkymceller. I hepatocytene starter parasittens ukjønnet formering, og sporozoittene multipliseres og danner merozoitter. Etter noen dager vil hepatocytene bryte, og tusenvis av merozoitter vil strømme ut i sirkulasjonen. Her vil de angripe og bli tatt opp i erytrocytter, og den pre-erytrocyttale fase er over. (3, 5)

Etter at merozoittene har blitt tatt opp i erytrocytter, vil merozoittene igjen multiplisere seg. De omdannes fra merozoitt til trophozoitt til schizont, som inneholder 8-24 nye merozoitter. Erytrocyttene (og schizonten inni) brister, og merozoitter slippes ut i sirkulasjonen og vil igjen kunne infisere nye erytrocytter (6). En slik syklus tar ca 48 timer ved falciparum-malariaen, og er opphav til den karakteristiske sykliske feberen med topper annenhver dag når erytrocyttene rumperer. (3)

Noen av merozoittene som infiserer erytrocyttene vil ikke utvikle seg til trophozoitter, men vil i stedet utvikle seg til gametozoitter – mannlige og kvinnelige kjønnsceller. Disse erytrocytter vil ikke bryte, men i stedet fortsette å sirkulere i blodet. Hvis en ny mygg av

Anopheles-arten så stikker, vil erythrocytter infisert med p.falciparum-gametozoitter tilbakeføres til myggen. (3)

I myggens magesekk vil gametozoittene så gjennomgå en temperaturavhengig utvikling i tarmsystemet. Denne utviklingen vil ta et sted mellom 7 og 20 dager, og er parasittens seksuelle stadie. Kjønnscellene smelter sammen til en zygote, som igjen multipliserer seg og danner nye sporer, sporozoitter. Sporozoittene migrerer til myggens spyttkjertler. Når så myggen på nytt stikker et menneske, vil sporozoitter overføres, og en ny syklus kan begynne igjen. (3)

#### **4.2.0 Epidemilogi:**

Omtrent halvparten av jordens befolkning (3,3mrd) lever i land der malaria er en risiko. Av disse igjen lever en femtedel (1,2mrd) i områder med høy risiko for malaria (definert som områder med mer enn ett rapportert tilfelle per 1000 personer per år). Et estimat fra 2006 på antall malariatilfeller regner med 247 millioner malariatilfeller (5.-95.percentil 189-327mill) det året. Av disse var under 3% av tilfellene blant de 2,2mrd i lavendemiske land (1).

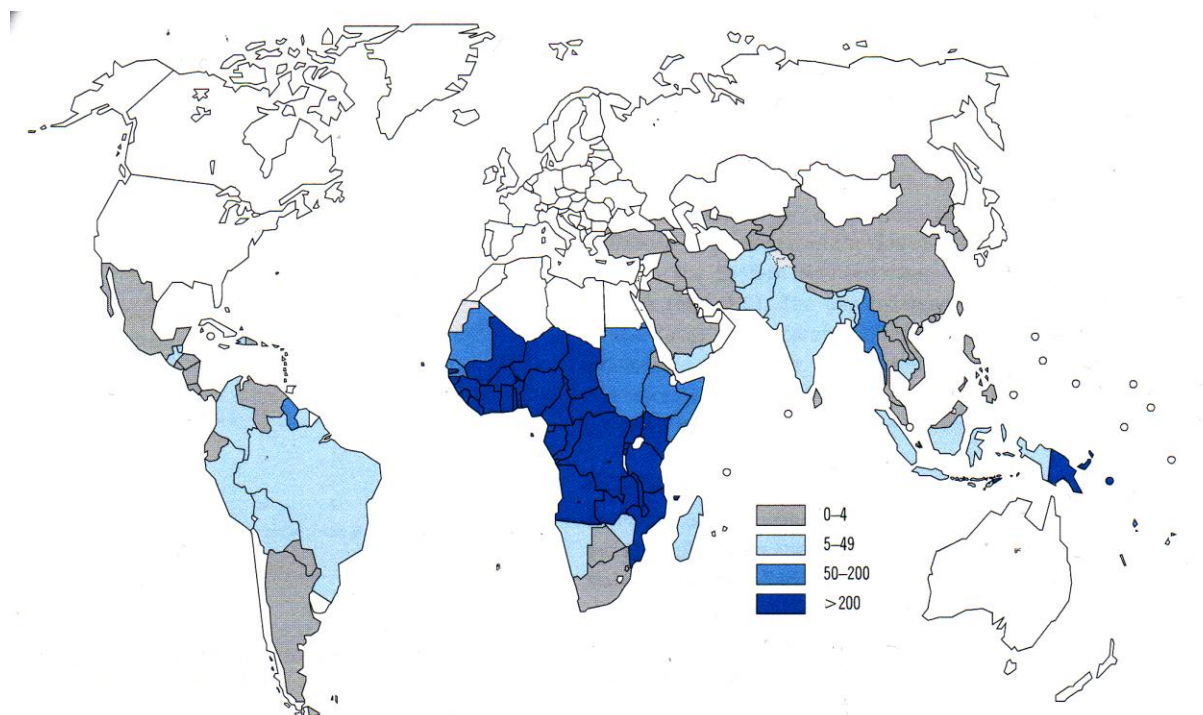


Fig.1 malariainsidens per 1000 innbyggere, 2006 (1).

Utav de 247 millioner estimerte malariatilfeller i 2006 var 86% av tilfellene i Afrika. Regner man i forhold til totalt antall estimerte tilfeller, skyldtes 91% (230mill) *P.falciparum*. Andelen tilfeller som skyldtes *P.falciparum* i Afrika var estimert til 98%, og denne andelen regnes som enda høyere i Vest-Afrika (1).

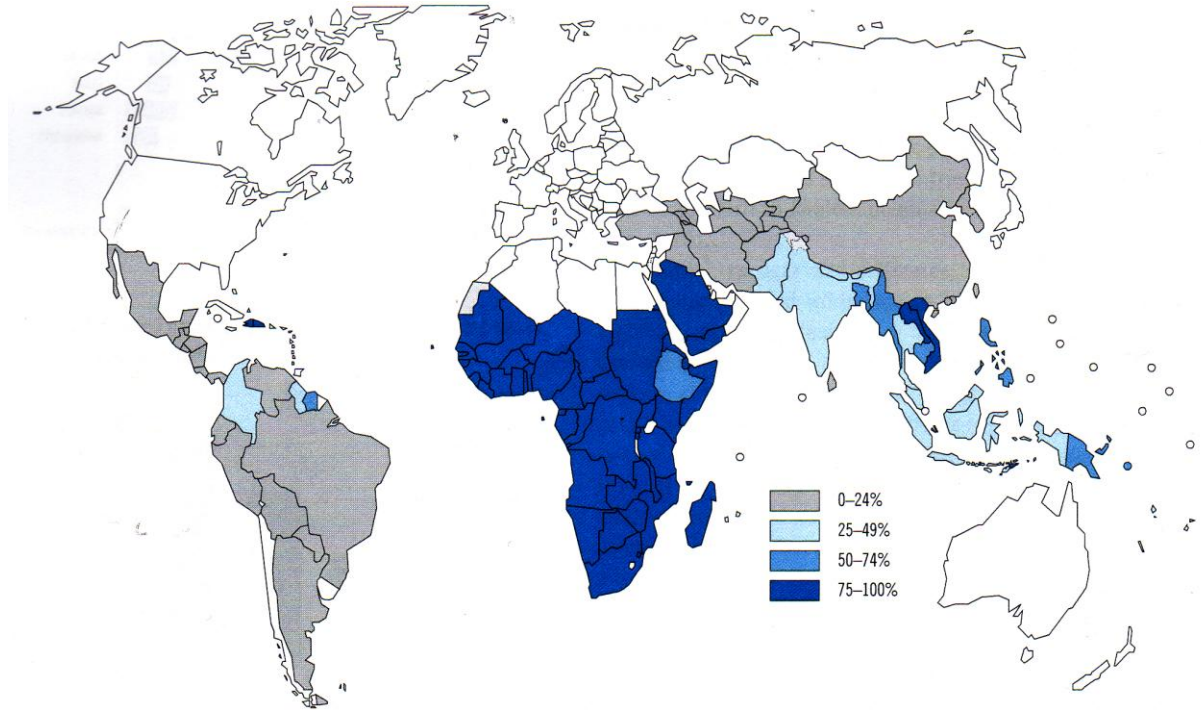


Fig.2 Prosentandel av malariatilfellene som skyldes *P. falciparum*, 2006 (1).

Det estimeres at det i 2006 døde 881 000 mennesker av malaria. Dvs like i overkant av 100 mennesker i timen. Av disse døde 90% i Afrika, og 88% av de døde i Afrika var barn under 5år. Dette kan skyldes både at det i Afrika er *P.falciparum* som dominerer, dårligere ernæringstilstand samt et dårligere fungerende helsevesen. Risikoen for å dø av en malariainfeksjon er markant høyere i Afrika enn i andre deler av verden (1).

Ifølge innsamlede data som lå til grunn for denne rapporten ble bare 1 av 5 malariadødsfall rapportert i Afrika. Dermed er det en viss usikkerhet rundt tallene, som for en stor del bygger på statistisk beregning utifra mindre områder i landet man regner som representative (1).

#### **4.3.0 Symptomer og komplikasjoner:**

*Falciparum*-malaria har en inkubasjonstid på 7-30 dager. Dog forekommer det også i



sjeldnerer tilfeller at symptomene først debuterer 3 mnd etter eksponering (36). Symptomene starter gjerne influensalignende med feber, ofte ledsaget av muskelsmerter og hodepine. Feberen skyldes parasittens syklus med oppformering i erytrocyttene som så sprekker og avgir nye mengder merozoitter (se livssyklus) (8). Feberen kan bli svært høy (>41°C) og føre til frostrier og kraftig svetting, samt feberkramper hos de minste. Andre karakteristiske tegn, som kan komme før feberen, er diarè og kvalme med oppkast. (3)

Komplikasjoner ved malaria skyldes i hovedsak anemi og redusert mikrosirkulasjon. I tillegg vil pasienten være mer mottagelig for andre bakterielle infeksjoner, og disse vil kunne bli mer alvorlige pga den nedsatte motstandskraft.

Det er mange grunner til at anemi oppstår hos den malariasmittede pasient. Infiserte røde blodceller vil rumpere, og det vil oppstå utbredt hemolyse. (3) Infiserte erytrocytter kan også hefte seg til uinfiserte erytrocytter. Dette fører til at også disse ødelegges (9). Ved malariainfeksjon vil også erytropoesen hemmes, folat vil fortere brukes opp og ved inndragelse av milt med splenomegali vil flere røde blodceller bli ødelagt (3). Hemoglobin vil også nedbrytes, og kroppens jernlagre vil reduseres.

Når malariaparasitten infiserer erytrocyttene, vil dette medføre en endring av ladningen til cellemembranen, da nye overflateproteiner vil dannes (9). Mikrosirkulasjonen hemmes når infiserte erytrocytter fester seg til endothelcellene i kapillærveggene i hjerne, nyre, lever og GI-traktus. Dette kan medføre obstruksjon. I tillegg vil det slippes ut toksiner når erytrocyttene rumpere, noe som igjen fører med seg at cytokiner slippes ut, hevelse, og ytterligere obstruksjon. (3). Dette er også årsaken til symptomene som karakteriserer cerebral malaria, med nedsatt bevissthet, forvirring og kramper – evt hurtig utvikling av koma og død (3).

#### **4.4.0 Diagnostikk:**

##### **4.4.1 Klinikk:**

Som ved de fleste andre sykdommer er klinikken viktig. Symptomer som feber, hodepine, anemi og muskelsmerter i endemiske områder, er malariasuspekt. I

høyendemiske områder angir WHO at feber i løpet av de siste 24 timer regnes som malariasuspekt, mens i mer lavendemiske områder bør feberen ha vart i 3 dager. Det har vært forsøkt å lage et skjema som scorer og veier ulike kliniske tegn og symptomer, men så langt har det vist seg vanskelig å bruke og lite spesifikke. I tillegg har man sammenlignet bruk av dette scoringssystemet mot å behandle alle med suspekt feber, og det har vist seg at det kun er minimale medikamentkostnader å spare, samtidig som flere malariainfeksjoner oversees (4).

WHO anbefaler at pasienter med suspekt malaria får diagnosen bekreftet ved laboratorieundersøkelser før behandling igangsettes. Dog gjelder denne anbefalingen ikke for barn under fem år med feber i høyendemiske områder – barn skal behandles på klinisk grunnlag (1). I tillegg anbefales det at laboratorieundersøkelse kun skal utføres, der disse kan gjennomføres og bekreftes innen 2 timer etter at pasienten oppsøker helsehjelp (4). Alle pasienter med klinisk suspekt alvorlig malaria i høyendemiske områder, bør også behandles uten forsinkelse.

Grunnen til at man ønsker denne bekreftelsen er for å hindre overforbruk av malariamidler, og for å hindre resistensutvikling. I tillegg er det viktig å identifisere pasienter med lignende symptomer som skyldes andre sykdommer, da disse skal ha en annen behandling. Videre kan man ved en sikker diagnose, fange opp tilfeller med terapivikt (4). Per i dag finnes det dog lite studier som viser at denne praksis gjennomføres. Det er stor vilje blant helsepersonell til å utføre RDTs og mikroskopering, men ved negativt resultat gis det likevel ofte behandling, da man kjenner til de fatale følgene en forsinket oppstart av behandling kan ha (1).

#### **4.4.2 Mikroskopi:**

Her brukes enten tykk eller tynn dråpe. Man kan bruke enten kapillærblod eller EDTA-blod, og begge farges med Giemsaoppløsning. Tynn dråpe kan også farges med May-Grunwald-oppløsning. Man kan med fordel ta blodprøven når pasienten har frostrier, da det da vil være større parasittmengde i blodet (3).

Mikroskopi har en rekke fordeler. I øvede hender har mikroskopi høy sensitivitet og spesifisitet. I tillegg kan man kvantifisere parasitemien, skille mellom ulike

plasmodium-arter samt diagnostisere andre sykdommer. Sist men ikke minst er mikroskopi billig – særlig i høyendemiske områder vil mikroskopi spare mye penger i forhold til annen type diagnostikk. På den andre siden krever mikroskopi elektrisitet, trenet helsepersonell og utstyr, og diagnose og dermed behandling kan forsinkes i en kritisk fase. På tross av dette regnes mikroskopi av WHO som gull-standard (4)

Ved mikroskopi av *p.falciparum*-infisert blod, sees det ofte flere ringstrukturer i en enkelt celle. I tillegg sees i de senere stadier halvmåneformede gametocytter. Dette kjennetegner *p.falciparum* og skiller den fra de andre plasmodiumartene, men er ikke så relevant innad i Vest-Afrika da det nesten utelukkende er *p.falciparum* i dette området. Epidemiologi er nesten like viktig som mikroskopi.



Fig.3 halvmåneformet gametocyt, samt erytrocytt med tydelige ringstrukturer (7).

Et annet kjennetegn ved *falciparum*malaria er at ringstukturene oftest finnes i ytterkanten av erytrocyttene (accolè posisjon), at flere parasitter kan infisere samme erytrocytt (og man dermed ser flere ringstrukturer i samme celle), samt at erytrocytter i alle aldre kan infiseres. (7).

#### **4.4.3 RDTs (Rapid Diagnostic tests)**

RDTs er ulike tester som påviser parasitt-spesifikke antigener i kapillærblod tatt fra f.eks et fingerstikk. Særlig er det påvisning av HRP2 (Histidin Rich Protein 2) som brukes, og som er spesifikt for *p.falciparum*. Det finnes en rekke ulike kommersielt fremstilte tester med varierende sensitivitet og spesifisitet. Per i dag finnes det ingen internasjonale regler for godkjenning av RDTs, men det anbefales fra WHO å velge utifra produkter som tilfredsstillende et sett med kriterier de har utviklet (10), som f.eks at sensitiviteten ligger på over 95%.

Fordeler med RDTs er at de er enkle. Det kreves lite trening for å utføre en RDT, det

kreves lite utstyr, ingen strøm og man får hurtig resultatet. Derimot kan man få en del falsk positive, ved at f.eks overflateantigenet HRP2 fortsetter å sirkulere i blodet i 1-3 uker etter vellykket behandling. Dermed kan man igangsette malariabehandling, selv om pasientens symptomer egentlig skyldes en annen sykdom. Dette gjelder også for pasienter som bor i høy-endemiske områder og som derfor har utviklet en viss immunitet – på tross av en positiv RDT skyldes symptomene en annen sykdom, og pasienten vil dermed gis feil behandling. Nok et minus med mange av testene er at de er svært følsomme for temperatur og luftfuktighet. Transport og lagring kan derfor være en utfordring i mange av landene der malaria utgjør et offentlig helseproblem. RDT er også forholdsvis dyrere enn mikroskopi (4).

#### **4.4.4 PCR (Polymerase Chain Reaction)**

I WHO's anbefalinger fra 2006 nevnes også at PCR-påvisning – påvisning av parasitt-DNA – har høy sensitivitet og er nyttig ved at den påviser blandingsinfeksjoner, særlig ved lav parasittmengde i blodet. Dog er dette en mer kostbar metode, og den brukes lite i områder med endemisk malaria (4).

#### **4.5.0 Behandling:**

Malariabehandling har gjennomgått en positiv utvikling i løpet av de siste ti årene. Kombinasjonsterapi erstatter nå den mindre effektive monoterapien som tidligere ble brukt til behandling av ukomplisert malaria. I juni 2008 var det kun fire malariaendemiske land i verden (Dominikanske republikk, Fransk Guyana, Kapp Verde og Swaziland) som ikke brukte artemisininbasert kombinasjonsterapi (ACT) som førstelinjebehandling for malaria (1). For alvorlig malaria anbefaler nå WHO parenteral artemisinin-derivat eller parenteral kinin, som også tidligere har vært brukt. Målet er at 80% av befolkningen skal ha tilgang til malariabehandling, men en undersøkelse av 18 afrikanske land i 2006-2007 viste at dette kun gjaldt 38%, og enda færre hadde tilgang på ACT (1).

Behandlingen av *P. falciparum*-malaria avhenger av en rekke faktorer. Det må først og

fremst bli klart om sykdommen har et ukomplisert eller alvorlig forløp. I tillegg tas det hensyn til om pasienten er gravid, barn eller tilreisende til det endemiske området.

WHO anbefaler at malariabehandling baseres på diagnose bekreftet i laboratoriet, med unntak av barn under fem år i høyendemiske områder der man baserer seg på klinisk diagnose (1).

#### **4.5.1 Behandling av ukomplisert P. falciparum-malaria:**

Ukomplisert malaria defineres som: symptomer på malaria uten tegn til svikt i vitale organer eller tegn til alvorlig sykdom (4)

##### **4.5.1.1 Artemisininbasert kombinasjonsterapi (ACT)**

Kombinasjonsterapi vil i dette tilfellet si at to eller flere medikamenter som begge er schizontocide brukes sammen. Hvert medikament har imidlertid ulike biokjemiske mål i parasitten (se farmakologi-del). Dette bedrer effekten av behandlingen, i tillegg til forhindring av resistens-utvikling (4).

Følgende ACT-behandling er anbefalt av WHO:

artemeter- lumefantrin (Coartem)

artesunat + amodiakin

artesunat + meflokin

artesunat + sulfadoksin-pyrimetamin

Amodiakin + sulfadoksin-pyrimetamin kan være et alternativ der ACT-behandling ikke er tilgjengelig (4).

Ufullstendig behandling er ikke anbefalt, og det er viktig at pasienten fullfører hele kuren. Enkeltkomponenter i ACT-behandlingen bør ikke være tilgjengelig som monoterapi, da dette øker risikoen for utvikling av resistens (4).

### Artemeter-lumefantrin:

BODY WEIGHT	Day 1	Day 2	Day 3
5 to less than 15 kg	2x1 tablet	2x1 tablet	2x1 tablet
15 to less than 25 kg	2x2 tablet	2x2 tablet	2x2 tablet
25 to less than 35 kg	2x3 tablet	2x3 tablet	2x3 tablet
Adult & Children 35 kg & above	2x4 tablet	2x4 tablet	2x4 tablet

Fig.4 plakate som viser dosering av Coartem i Gambia (foto privat).

Dette er tilgjengelig i form av kombinasjonstabletter som hver inneholder 20 mg artemeter og 120 mg lumefantrin. Behandlingsregimet består av 1-4 tabletter x 2 i 3 dager, et såkalt 6-dose-regime (4). Antall tabletter avhenger av pasientens vekt (eller i praksis ofte alder). WHO anbefaler inntak av tablettene med melk eller fettrik mat, da fett øker opptaket av lumefantrin.

### Artesunat + amodiakin:

Dette regimet består av to tabletter, en med 50 mg artesunat og en med 153 mg amodiakin. Anbefalingen er henholdsvis 4 mg/kg og 10 mg/kg x 1 i 3 dager (4). Det har nylig kommet en kombinasjonstablett på markedet, ASAQ (11). Dette gjør behandlingen enklere å følge, da man bare behøver 1 tablett per dag. Kombinasjonstabletten er også billigere enn de separate tablettene, og vil koste 0,5 dollar for en tredagerskur for barn og 1 dollar for voksne (11). Dette er den andre kombinasjonstabletten på markedet etter artemeter-lumefantrin (Coartem).

### Artesunat + meflokin:

Her fins kun separate tabletter som inneholder 50 mg artesunat og 250 mg meflokin. Anbefalt dosering er 4 mg/kg artesunat x 1 i 3 dager, og totalt 25 mg/kg meflokin fordelt over 2-3 dager. Vanligvis vil dette i praksis si 15 mg/kg på dag 2 og 10 mg/kg på dag 3. Alternativt 8,3 mg/kg pr dag i 3 dager (4).

Meflokin blir ofte assosiert med bivirkninger som kvalme, oppkast, svimmelhet, dysfori og søvnforstyrrelser. Dette gjør seg imidlertid sjelden gjeldene, og denne ACT-behandlingen har blitt tolerert bra der den blir brukt (4).

### Artesunat + sulfadoksin-pyrimetamin:

Tilgjengelig som separate tabletter med 50 mg artesunat og 500 mg sulfadoksin + 25 mg pyrimetamin. Anbefalt dosering er 4 mg/kg artesunat x 1 i 3 dager, samt en enkeltdose sulfadoksin-pyrimetamin (hhv 25 mg/kg og 1,25 mg/kg) gitt på dag 1.

#### **4.5.1.2 Annen behandling ved ukomplisert malaria:**

*Feber:* Paracetamol p.o. eller supp. og ibuprofen brukes som febernedsettende medikament ved malaria, ved temperatur over 38,5 grader C. Acetylsalicylsyre bør ikke gis til barn (4).

*Kvalme:* Antimetika blir hyppig brukt, men det er mangel på studier på bruk av antimetika hos malaria-pasienter (4).

Det er viktig at det blir gitt klar, lettfattelig informasjon om hvordan medikamentene skal brukes.

#### **4.5.1.3 Mislykket behandling:**

De fleste tilfellene av behandlingssvikt forekommer innen to uker. Dette kan skyldes resistensutvikling eller dårlig etterlevelse (4). Det er viktig å få fram om pasienten har kastet opp eller ikke har fullført hele behandlingen.

Hvis det har gått mindre enn to uker, skal pasienten behandles med annenlinje-antimalaria-behandling (4):

- 1) Et alternativt ACT som er effektivt i den gitte regionen, i 3 dager
- 2) artesunat + tetracyklin eller doksycyklin eller clindamycin i 7 dager
- 3) kinin + tetracyklin eller doksycyklin eller clindamycin i 7 dager

Behandlingssvikt senere enn etter to uker kan komme av reinfeksjon eller tilbakevending av infeksjonen. Dette skal behandles med førstelinje ACT (4).

#### **4.5.1.4 Behandling av gravide:**

Malaria under graviditet er forbundet med lav fødselsvekt, anemi og økt risiko for å utvikle alvorlig malaria (4). Ofte er malaria asymptomatisk under graviditet, spesielt i høy-endemiske områder. Behandlingen er ulik avhengig av hvor langt svangerskapet har kommet.

I første trimester anbefaler WHO kinin + klindamycin i 7 dager. Klorokin, proguanil, pyrimetamin og sulfadoksin-pyrimetamin anses også som trygge å bruke i første trimester. ACT skal kun brukes hvis det er eneste tilgjengelige effektive behandling.

I andre og tredje trimester anbefales ACT-behandling. Alternativt kan artesunat + klindamycin gis i 7 dager eller kinin + klindamycin i 7 dager.

Tetracyklin og primakin er kontraindisert som malariabehandling under graviditet.

Under amming er tetracyklin og dapsone kontraindisert. Ammende kvinner skal behandles med ACT. WHO anbefaler i tillegg intermitterende preventiv behandling under svangerskapet (4) (se nedenfor).

#### **4.5.1.5 Behandling av små barn:**

Malaria er årsaken til et av fem barnedødsfall i Afrika (2). Da immuniteten tilegnet fra mor avtar ved 3-6 månedsalder, vil malaria ofte få et alvorlig forløp hos små barn. Små barn kaster oftere opp tablettene enn større barn og voksne, og det er viktig å gi mødrene råd om teknikker for å gi medisinene. Det er viktig å følge forløpet til disse barna nøye, da de kan få en rask forverring. ACT er førstelinje-behandling for små barn og spedbarn. (4)

Innleggelse i sykehus er indisert dersom barnet ikke svelger medisinen eller kaster opp. Artesunat kan gis rektalt inntil parenteral behandling er tilgjengelig (4).



#### **4.5.1.6 Behandling av reisende:**

Reisende som får malaria, er ofte ikke-immune, da de enten kommer fra ikke-endemiske land eller fra ikke-endemiske områder i et endemisk land. Personer som får malaria i et endemisk land, skal i prinsippet behandles etter dette landes nasjonale retningslinjer (4).

Reisende som har brukt kjemoprophylakse, må ikke bruke samme medikament til behandling hvis de får malaria. De som utvikler sykdommen etter hjemkomst til et ikke-endemisk land, har høy risiko for å utvikle alvorlig sykdom (4). Grunnen til dette kan være lite kjennskap til malaria i disse landene, slik at vi får forsinket diagnose og igangsetting av behandling. Ikke alle land har de relevante anti-malaria medikamentene tilgjengelig.

Anbefalt behandling for reisende som vender hjem til et ikke-endemisk land er:

##### **1) atovakvon-proguanil (Malarone)**

Vanlig dose for voksne er hhv 15 og 6 mg/kg, som tilsvarer 4 tabl x 1 i 3 dager.

##### **2) artemeter-lumefantrin**

4 tabl x 2 i 3 dager for voksne.

##### **3) meflokin (Lariam)**

For voksne: 3 tabletter (750 mg) initialt, deretter 2 tabletter (500 mg) etter 6-8 timer. For pasienter over 60 kg gis 1 tablett (250 mg) etter ytterligere 6-8 timer.

Reisende som utvikler alvorlig malaria, følger samme retningslinjer som for behandling av alvorlig malaria. (se nedenfor)

#### **4.5.2 Behandling av alvorlig P. falciparum malaria:**

Alvorlig malaria defineres som parasitemi med P. falciparum, samt et eller flere av følgende symptomer og tegn (4):

Klinikk:Laboretorieundersøkelse:

Nedsatt bevissthet

Alvorlig anemi

Økt respirasjonsfrekvens

Hypoglykemi

Gjentatte krampeanfall

Acidose

Sirkulatorisk sjokk

Nyresvikt

Lungeødem

Hyperlaktatemi

Unormal blødning

Hyperparasitemi

Ikterus

Hemoglobinuri

Ubehandlet, har alvorlig malaria en mortalitet på tilnærmet 100 %. Denne faller til 15-20% ved behandling med antimalaria-medikamenter (4).

Behandlingen av alvorlig malaria omfatter klinisk vurdering av pasienten, spesifikk behandling med antimalaria-medikamenter samt tilleggsbehandling der det er nødvendig.

**4.5.2.1 Klinisk vurdering:**

Alvorlig malaria er et øyeblikkelig hjelp- kasus, hvor målet er å forhindre dødsfall. Det første en må tenke på, er ABC: sikre frie luftveier samt adekvat respirasjon og sirkulasjon. Deretter bør en estimere pasientens vekt, slik at riktige doser antimalaria-medikament kan gis intravenøst. En venøs blodprøve må tas for vurdering av blodglukose, hemoglobin, laktat, parasitemi og blodtype. Hos voksne bør også nyrefunksjonsprøve tas. Det skal gjøres en klinisk vurdering av bevissthet ved *Glasgow coma scale*. Hvis pasienten ikke er ved bevissthet, skal lumbalpunksjon utføres med analyse av CSF for å utelukke bakteriell meningitt. En blodgass-analyse bør også foretas.

Riktig væskebalanse er viktig ved alvorlig malaria (4).

#### 4.5.2.2 Umiddelbar behandling:

De fleste malariadødsfall skjer i rurale områder der avstanden til nærmeste sykehus kan være stor. Så snart diagnosen alvorlig malaria er stilt, er det viktig at pasienten får umiddelbar behandling. Det anbefales at man gir en dose av et artemisinin-derivat rektalt før pasienten fraktes til sykehus (4). Alternativt kan man gi artesunat, artemeter eller kinin intramuskulært. En studie av barn med alvorlig malaria i Bangladesh, Ghana og Tanzania, viste at risikoen for død eller varig funksjonshemming ble signifikant redusert dersom man gav artesunat rektalt før pasienten kom til sykehus, der parenteral behandling var tilgjengelig (12). Hos pasienter som rakk fram til sykehus innen seks timer, hadde ikke førstelinjebehandling med artesunat signifikant effekt, mens de som ikke var kommet til parenteral behandling innen seks timer, hadde signifikant redusert dødelighet og funksjonshemming etter førstelinjebehandling med artesunat rektalt (12).

*Dosering av artesunat rektalt, voksne (4):*

Vekt	Artesunatdose
<40 kg	10 mg/kg
40-59 kg	400 mg
60-80 kg	800 mg
>80 kg	1200 mg

*Dosering av artesunat rektalt, barn (4):*

Vekt	Alder	Artesunatdose
5-8,9 kg	0-12 mnd	50 mg
9-19 kg	1-3,5 år	100 mg
20-29 kg	3,5-5 år	200 mg
30-39 kg	6-13 år	300 mg
>40 kg	>14 år	400 mg

#### **4.5.2.3 Spesifikk antimalaria-behandling:**

Artemisinin-derivatene og cinchona-alkaloidene er de to gruppene av medikamenter som brukes til parenteral behandling av alvorlig malaria. Artemisinin-derivatene består av artesunat, artemeter og artemotil, mens kinin og kinidin utgjør cinchona-alkaloidene. Klorokin er ikke lenger anbefalt for behandling av alvorlig malaria, da det er utviklet resistens mot dette medikamentet (4).

##### Kinin :

Kinin gis intravenøst eller intramuskulært. I.v. er anbefalt da i.m behandling ikke gir like god absorpsjon hos pasienter med alvorlig malaria. I.m. behandling er imidlertid et tilfredsstillende alternativ der i.v behandling ikke er tilgjengelig. Rektal administrering er ikke anbefalt, med mindre parenteral behandling ikke er mulig og ingen annen behandling er tilgjengelig. WHO anbefaler en dose på 30 mg/kg i døgnet, fordelt på tre like doser med 8 timers intervall. Det er gunstig å gi en booster-dose første dag på 20 mg/kg, da dette reduserer tiden for å nå terapeutisk plasmakonsentrasjon (4).

##### Artemisinin derivater:

Randomiserte studier fra Sørøst-Asia der artesunat ble sammenliknet med kinin, har vist at artesunat er det foretrukne medikament for behandling av voksne med alvorlig malaria. En meta-analyse fra Afrika, viste imidlertid ingen forskjell i dødelighet hos barn, ved sammenlikning av de to medikamentene. Det er gjort få studier på de andre artemisinin-derivatene, men artemeter i.m. er et akseptabelt behandlingsalternativ til kinin i.v. Hvis parenteral behandling ikke er tilgjengelig eller mulig, kan artemisinin-derivater gis rektalt (4).

Det anbefales å gi artesunat 2,4 mg/kg intravenøst eller intramuskulært x 3 det første døgnet, deretter én gang i døgnet.

Alternativt kan artemeter brukes. Da gis 3,2 mg/kg intramuskulært det første døgnet, deretter 1,6 mg/kg de påfølgende døgn (4).

### Videre behandling:

Så snart pasienten er frisk nok, bytter man til per oral behandling med samme medikament pasienten fikk i.v./i.m, slik at den totale varigheten blir 7 dager. I tillegg gir man doksycyklin i 7 dager til ikke-gravide voksne. For barn og gravide kvinner gis clindamycin i 7 dager (4).

#### **4.5.2.4 Supplerende behandling:**

Ulike tilstander kan komplisere malaria-forløpet. Her kan tilleggsbehandling redusere mortaliteten av alvorlig malaria (4).

Ved *koma* (cerebral malaria) er det viktig å sikre luftveier, samt utelukke andre årsaker til koma, f. eks. meningitt eller hypoglykemi. Hvis nødvendig, må man intubere.

Ved *feber* er mekanisk behandling som avkjøling med vifte eller kalde omslag virkningsfullt, ved siden av behandling med antipyretika som paracetamol og ibuprofen.

*Kramper* er vanligere hos barn med falciparum-malaria enn ved andre typer malaria. Dette behandles med diazepam intravenøst eller intramuskulært, i tillegg til å sikre luftveier. Kramper er vanlig hos barn med cerebral malaria. Det er ikke anbefalt å gi profylaktisk behandling mot kramper (4).

*Hypoglykemi* (blodglukose < 2,2 mmol/l) korrigeres ved infusjon av glukose, samt overvåking av blodsukkeret.

*Alvorlig anemi* kan forekomme ved malaria, da de infiserte erytrocyttene forsvinner fra sirkulasjonen. Grenseverdien er satt til Hb < 5/100 ml i høy-endemiske områder, og Hb < 7/100 ml i områder med lite malaria-smitte. I slike tilfeller er det viktig å gjøre blodtyping, og deretter gjøre transfusjon med fullblod.

Ved *akutt lungeødem* er det viktig å la pasienten ligge i 45 graders vinkel, samt stoppe evt intravenøs væsketilførsel og gi diuretika og oksygen. Ved livstruende hypoksemi, intuberes pasienten og legges på CPAP.

*Akutt nyresvikt* behandles med dialyse, enten peritoneal eller hemodialyse, evt

hemofiltrasjon. Man overvåker væskebalansen og utelukker prerenale årsaker til nyresvikten.

*Koagulopatii og spontane blødninger* kan oppstå ved alvorlig malaria. Her gir man K-vitamin og fullblod etter blodtyping. Er plasmakonsentrat tilgjengelig, tilføres dette. Disseminert intravaskulær koagulasjon forekommer hos under 5 % av pasienter med alvorlig malaria.

Ved *sjokk* bør man mistenke sepsis, og dermed ta blodkultur. Antibiotika gis parenteralt, od det bør være lav terskel for å gi antibiotika ved alvorlig malaria (4).

Ved alvorlig *metabolsk acidose*, korrigeres anemi og hypovolemi.

Innleggelse på en intensivavdeling er det beste der dette er tilgjengelig, slik at respirasjon, bevissthet, blodglukose og urinproduksjon kan overvåkes. Ved metabolsk acidose ved malaria, er det økt risiko for dødelighet (13). Det er en viktig balansegang mellom over- og underhydrering. Underhydrering kan gi forverring av nyrefunksjon, metabolsk acidose og sjokk, mens overhydrering øker risikoen for lungeødem. Barn tolererer imidlertid væsketilførsel bedre enn voksne, og utvikler sjeldnere lungeødem (4). Det er ikke mulig å gi generelle retningslinjer for væsketilførsel, da hver pasient må vurderes individuelt.

Barn med alvorlig malaria kan ofte ha alvorlig anemi og hyperventilering. Tidligere betegnet man dette som “anemisk hjertesvikt”, men har nå blitt klart at disse symptomene er et resultat av alvorlig metabolsk acidose og anemi. Behandlingen er her blodtransfusjon (4).

#### **4.5.2.5 Gravide med alvorlig malaria:**

Gravide kvinner har større risiko for å utvikle alvorlig malaria enn andre voksne. I første trimester gis artesunat eller kinin, mens det i andre og tredje trimester anbefales å gi artesunat som førstevalg og artemeter som andrevalg (4). Kinin er forbundet med hypoglykemi i de to siste trimesterne og anbefales derfor ikke. Asosiasjonen er lavere i første trimester, mens det er større usikkerhet om artemisin er sikkert. Medikamentene

gis i fulle doser så tidlig som mulig. Maternell dødelighet er 50 % ved alvorlig malaria. Det anbefales tidlig keisersnitt i forsøk på å redde fosteret. Ved en malariaepidemi skal gravide med alvorlig malaria gis artesunat intravenøst. Hvis dette ikke er mulig, skal artemeter gis intramuskulært (4).

#### **4.5.3 Behandling av malaria i Gambia:**

Gambia er et lite land med knappe 1,4 millioner innbyggere. I 2002 fikk omkring ti prosent av befolkningen malaria hvert år, og av disse var 58 % barn under fem år. Malaria har lenge vært en av hovedårsakene til sykelig- og dødelighet hos barn under fem år og hos gravide kvinner i dette landet. Antall malariatilfeller er høyest mellom september og november, det vil si på slutten av regnsesongen (14). Siden 2003 har *The Global Fund*, som bekjemper AIDS, tuberkulose og malaria, samt *Roll Back Malaria partnership* jobbet for å øke tilgjengeligheten av insekticid-behandlede myggnett i Gambia. Gravide kvinner og mødre til barn under fem år får tildelt gratis myggnett i Western Health Region, som omfatter 55% av befolkningen i landet. Gambia har nå den høyest rapporterte dekingen av behandlede myggnett for barn under fem år i Afrika (14).

Klorokin var førstelinjebehandling mot malaria inntil 2004, hvor man byttet til en kombinasjon mellom sulfadoksin-pyrimetamin og klorokin. Allerede i år 2000 ble det gjort en studie med gambiske barn der man sammenliknet bruk av sulfadoksin-pyrimetamin alene med det samme medikamentet i kombinasjon med artesunat (15). Etter første dag med behandling, hadde kun 47 % av barna i gruppen som fikk kombinasjonsbehandling parasitemi, mens 81 % av barna i gruppen som ble gitt kun sulfadoksin-pyrimetamin hadde parasitemi (15). Symptomene forsvant også raskere i gruppen som ble gitt artesunat. Fra februar 2008 ble ACT-behandling tilgjengelig som førstelinjebehandling i form av Coartem, som er en kombinasjonsbehandling med artemeter og lumefantrin og gis i henhold til WHO's anbefalinger (14). Barn under fem kg, gravide kvinner og pasienter med alvorlig malaria blir ikke gitt denne behandlingen. Barn under fem kg får sulfadoksin-pyrimetamin (Fansidar) i form av mikstur eller ¼ tablett så raskt som mulig (13). Nyfødte med malaria skal behandles som alvorlig malaria. Gravide med malaria blir i første og tredje trimester behandlet med kinin

tabletter 600 mg x 3 i 7 dager, og i andre trimester med sulfadoksin-pyrimetamin, der man gir 3 tabletter så raskt som mulig. Gravide får i tillegg intermitterende preventiv behandling med sulfadoksin-pyrimetamin. Første dose gis som tre tabletter mellom 16. og 27. uke, mens andre dose gis som tre tabletter mellom 28. og 34. uke. Behandlingen gis med minst fire ukers intervall. Kinin blir brukt til parenteral behandling av alle med alvorlig malaria. Barn med anemi (hematokrit <18 % eller Hb <6g/dl) skal få blodtransfusjon dersom de i tillegg har respiratorisk distress pga hypoksi, hyperparasitemi (i >20% av erytrocyttene) eller nedsatt bevissthet (13).

I 2005 var klorokinresistens samt forsinket behandling grunnet vanskelig tilgang til sykehus de viktigste årsakene til alvorlig malaria hos barn i Gambia (16). I tillegg så man at en del sosioøkonomiske faktorer spilte inn, som inntekt, tettboenhet, selvmedisinering med anti-malariamidler og bruk av myggmidler. Barn som var bærere av *P. falciparum*-gametocytter hadde også økt risiko for å få alvorlig malaria med anemi (16).

Overgangen til ACT-behandling, samt økt bruk av gode myggnett har bidratt til å minske forekomsten av malaria i Gambia. Sammenlignet med 2003 målte man på utvalgte sykehus i 2007 en nedgang på 74% for antall innleggelser på grunn av malaria, og man målte en nedgang på 100% for antall dødsfall grunnet malaria, det vil si at ingen av de 117 innlagte pasientene døde (14). Reduksjonen av malariatilfeller var størst for de minste barna, da gjennomsnittsalderen for innlagte barn økte fra 3,9 år mellom 1999-2003 til 5,6 år mellom 2005-2007 (14).

Regjeringen i Gambia ønsker nå å fjerne malaria som et offentlig helseproblem i landet ved å tilby gratis artemisin-basert kombinasjonsterapi på helseklinikker, samt innendørs spraying med DDT (diklorodifenyltrikloroetan) (14). Da vi var Banjul i juli 2008, fikk alle barn under 5 år samt alle gravide gratis behandling ved malaria.

Resterende pasienter betalte 50 dalasi for behandlingen, som tilsvarer 11 kroner. Gratis insekticid-behandlet myggnett ble også delt ut til gravide og familier med barn under fem år. Gambia har nå en ITN-dekning på 40% av risikopopulasjonen (1). I 2005 gav man kjemoprofylakse til barn med sigdcelleanemi, barn som hadde gjort miltektomi, pasienter som gikk på immunsuppressiv behandling, gravide kvinner (IPT), HIV-positive pasienter, reisende fra ikke-endemiske områder og som etterbehandling etter cerebral



malaria. Dette ble gitt i form av proguanil, meflokin, Malarone (proguanil+atovakvon), sulfadoksin-pyrimetamin eller doksycyklin.

#### **4.6.0 Farmakologi:**

Ulike anti-malariamidler angriper eller hemmer malariaparasitten i ulike faser av dens livssyklus (se mer om livssyklus tidl. i oppgaven). Følgende kommer et forsøk på klassifisering av de ulike medikamenttypene:

#### **4.6.1 Angrepspunkter for ulike anti-malariamedikamenter**

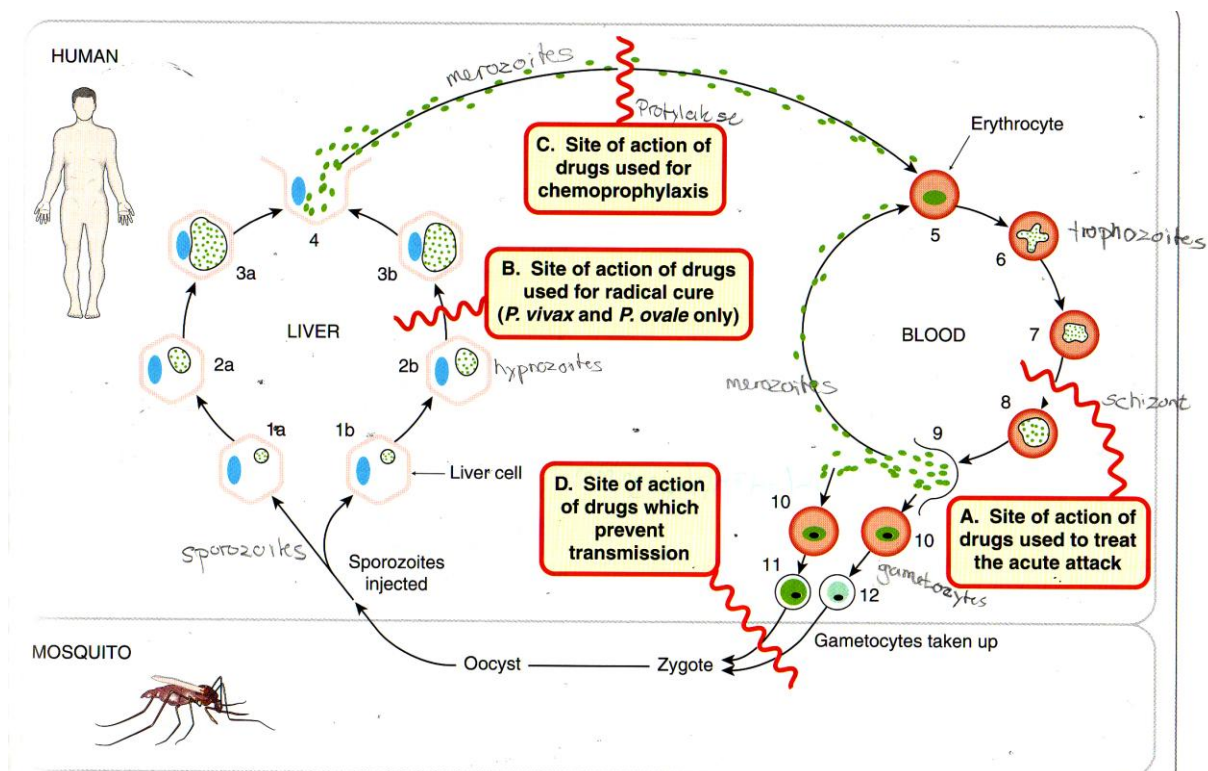


Fig.5 angrepspunkter for ulike anti-malariamedikamenter (18).

A. Malariamidler som angriper parasitten i erytrocytær fase. Dette er f.eks

(quinoline-methanols) kinolin-metanoler (kinin og meflokin), 4-aminokinoliner (klorokin, amodiakin), Qinghaosu-derivater (artemether, artesunat), samt medikamenter som hemmer folatsyntese (sulfonamider) el virkningen av folat (pyrimetamin, proguanil). Visse antibiotika har også vist seg virksomme når de kombineres med noen av de ovenfornevnte medikamenter (tetracyklin,

doksycyklin), men oftest er det kombinasjoner av de ulike malariamedikamentene som foretrekkes. Disse medikamentene, som angriper parasitten i erythrocytær fase, kalles "blood schizontocidal agents". Disse inngår alltid i behandlingen av akutte malariasymptomer. Hypnozoitter i lever (p.vivax og p.ovale) fjernes dog ikke (18, 17).

- B. Dette er malariamidler som angriper parasitten i pre-erythrocytær fase, og klassifiseres som "tissue schizonticidal agents". I tillegg ødelegges gametocytter, og på den måten reduseres infeksjonsspredningen. Eksempler er 8-aminokinoliner (primakin, tafenokin). Dette er de eneste medikamenter som kan fjerne eventuelle hypnozoitter fra leveren (ved p.vivax og p.ovale-infeksjoner), noe som er nødvendig for å unngå senere nye utbrudd. Siden p.ovale og p.vivax ikke utgjør noe problem i Vest-Afrika, vil ikke denne typen medikamenter bli omhandlet videre i oppgaven (18).
- C. Profylaktiske malariamidler som blokkerer overgangen fra pre-erythrocytær til erythrocytær fase. Per dags dato finnes det ingen medikamenter som effektivt virker på sporozoitte når disse overføres. Muligens vil en vaksine kunne virke profylaktisk mot sporozoitte en gang i fremtiden, men en slik vaksine er enda ikke utviklet. I dag benyttes stort sett de samme medikamentene til malariaprofylakse, som også brukes mot akutte malariasymptomer (eks klorokin, meflokin, proguanil, atovakvon m.fl), dog i lavere doser. Dette er som nevnt medikamenter som virker på parasitten etter pre-erythrocytær fase (18).
- D. Malariamidler som hindrer at parasittens gametocytter tilbakeføres til anophelesmyggen. Dette er ikke et terapeutisk mål i seg selv, men heller en positiv tilleggseffekt av midler som primakin, proguanil og pyrimetamin, da dette medfører redusert smittespredning (18).

#### **4.6.2 Rasjonalet bak ACT (artemisinin combination therapy):**

Ved å kombinere artemeter og lumefantrin (som man gjør i Gambia – Coartem) ønsker man både å få til en effektiv behandling av sykdommen, samtidig som man hindrer parasitten i å bli resistent. Artemeter er et potent medikament som virker hurtig, men kortvarig. Lumefantrin derimot bruker lengre tid på å oppnå en terapeutisk konsentrasjon, men har også mye lengre halveringstid og virker dermed lengre. Artemeter reduserer dermed hurtig antall parasitter i blodet og slår ned de kliniske symptomene, mens den mer langtidsvirkende lumefantrinen hindrer tilbakefall. Man regner dermed med at medisinene utfyller hverandre og potensierte virkningen av den andre, samtidig som resistensutvikling hindres (24).

#### **4.7.0 Forebygging:**

Av forebyggende tiltak mot malaria, anbefaler WHO insekticid-behandlede myggnett (ITN), intermitterende preventiv behandling under graviditet (IPT) og innendørs sprøyting med insekticide midler (IRS) (25). Målet innen 2015 er full dekning av ITN til risikopopulasjoner ved distribusjon gjennom helse-fasiliteter, samt reduksjon av malariasmite ved IRS.

#### **4.7.1 Insekticid-behandlede myggnett:**



Fig.6 ITN-nett (WHO).

Det har lenge vært klart at insekticid-impregnerte myggnett reduserer dødeligheten fra malaria. En studie gjort i Gambia på 90-tallet viste en 25% reduksjon i dødelighet for barn mellom 1 og 9 år etter innføring av ITN. Man så også en minkning i parasittemi-raten, en økning i hematokrit-verdier og en

bedring av ernæringsstatusen til barna (26). En studie gjort i 2007 viste at bruk av

langtids-ITN var fire til fem ganger så billig som innendørs sprøyting med insekticide midler (IRS) (se omtale nedenfor) (27).

Flere regjeringer i afrikanske land har nå redusert eller fjernet skatter og avgifter på nett-materiale og insekticide midler for å bedre tilgangen på gode myggnett (28). Dette ble vedtatt under Ajuba-deklarasjonen i april 2000, og 20 land har nå tilfredstilt denne avtalen (29). Nettene blir hovedsakelig delt ut gratis til gravide kvinner og barn under fem år når de kommer til svangerskapskontroller og vaksinasjon. Dette er de mest sårbare gruppene og har førsteprioritet, men målet er full dekning slik at alle i grupper i samfunnet sover under ITN. Enkelte land i Vest-Afrika, som Gambia, Ghana, Nigeria og Elfenbenskysten, har barnedager på klinikkene, der nett blir delt ut, og internasjonale organisasjoner har også kampanjer der de deler ut og gir informasjon om gode myggnett (28). De fleste landene i denne regionen distribuerer langtidsnett som har en levetid på minst tre år, noe som er positivt, da vanlige nett må rebehandles med insekticide midler minst én gang i året, og dette er vanskeligere å følge opp og ikke minst dyrere (27). Man har beregnet at kun 5% av vanlige myggnett blir rebehandlet (29). WHO anbefaler nå organisasjoner å kun dele ut langtidsnett. Fra 2004 til 2005 økte antall distribuerte nett med 20%. I Niger har nettdistribusjon til barn under fem år blitt integrert i en polio kampanje, der the Global Fund donerte mer enn to millioner ITN (28). Flere store internasjonale organisasjoner som WHO, UNICEF og kanadisk Røde Kors ledet kampanjen. En måling gjort en måned senere, viste at andelen husholdninger som eide et insekticid-behandlet myggnett hadde steget fra 6% til 61% (28). Man har generelt sett en økning i antall barn under fem år som sover under ITN i Afrika. I Senegal økte andelen fra 5% i perioden 1999-2003 til 23% i perioden 2004-2005. For gravide kvinner i samme land, ble det målt at 5% sov under et behandlet nett i 2000-2001, mens andelen i 2004-2006 hadde steget til 32% (28). Årsaker til at ikke alle bruker tilfredsstillende myggnett, er først og fremst pris og tilgjengelighet. Andre forstår heller ikke nytteverdien av slike nett eller av re-behandling (29). I Gambia opplevde vi at skepsisen til myggnett var stor da de ble assosiert med likkledder. Foruten pris jobbes det med informasjons- og utdanningkampanjer, reklame og promotering for en ny "nett-kultur" samt oppmuntring til å utvikle lokale ITN-fabrikker så man får en konkurranse i markedet, og nettene blir lett tilgjengelige. WHO har også satt opp standard spesifikasjoner for nettmateriale, slik at kvaliteten på ITN kan sikres (29). Man har nylig

sett resistensutvikling mot et av insekticidene, en type pyretroid, i Vest-Afrika. Studier viser imidlertid at dette ikke reduserer beskyttelsen signifikant, men utviklingen går nå mot en kombinasjonsbehandling av nettene med et pyretroid og et ikke-pyretroid insekticid (27).

#### **4.7.2 Intermitterende preventiv behandling for gravide (IPT):**



Fig.7 (WHO)

Hvert år blir over 30 millioner afrikanske kvinner i malaria-endemiske områder gravide (30). Malaria under graviditet øker risikoen for lav fødselsvekt og maternell anemi, og i områder med ustabil transmisjon, har gravide 2-3 ganger så høy risiko for å utvikle alvorlig malaria sammenlignet med ikke-gravide i samme område (30). Intermitterende preventiv behandling gis i hovedsak til gravide kvinner i høy-endemiske områder, da de utsettes for smitte hele året. Denne behandlingen har vist seg å redusere maternell anemi,

parasitemi i placenta og lav fødselsvekt (30). Tidligere brukte man klorokin som kjemoprofylakse administrert ukentlig, men som følge av dårlig etterlevelse og økende resistens, har man nå gått over til sulfadoksin-pyrimetamin. Man gir én dose i andre trimester og én i tredje trimester. WHO anbefaler fire svangerskapskontroller, hvor forebyggende behandling gis i nummer to og tre av kontrollene. Denne strategien brukes nå i 88% av landene i Vest-Afrika. I Gambia har halvparten av helsedistriktene startet med IPT, mens alle distriktene i land som Ghana, Guinea, Nigeria og Senegal oppgir at de tilbyr preventiv behandling til sine gravide kvinner (28). I den nyeste malaria-rapporten til WHO ser vi likevel at kun 33-61% av disse kvinnene i Gambia og Senegal bruker IPT (1). Nyere data viser tendens til resistensutvikling mot sulfadoksin-pyrimetamin, men WHO anbefaler fortsatt bruk av denne behandlingen, da den stadig er

virkningsfull (31). Organisasjonen etterlyser imidlertid forskning på andre antimalariamidler til bruk som IPT. Artemisin har blitt beregnet som et trygt medikament under andre og tredje trimester, samt ved amming (30). En vurdering av ACT som intermitterende preventiv behandling bør derfor vurderes.

#### **4.7.3 Intermitterende malariabehandling hos barn:**

Malariasmitte fra Anopheles-mygge til mennesker er høyest i regnsesongen i Afrika, det vil si fra august til oktober. En britisk-senegalesisk forskergruppe undersøkte om intermitterende profylaktisk behandling i malariasesongen kunne ha effekt på forekomsten av malaria hos barn under fem år i Senegal (32). Barna ble gitt fulle terapeutiske doser av sulfadoksin-pyrimetamin pluss artesunat én gang i måneden i tre måneder under malariasesongen. Barna fikk medikamentene uavhengig av om infeksjon var påvist. Dette gav en reduksjon i forekomsten av kliniske malariaepisoder på 86% (32). Insidensen av malaria hos barn som fikk aktiv behandling var 308 episoder per 1000 personår, mens den i placebogruppen var 2250 episoder per 1000 personår. Av bivirkninger opplevde gruppen som fikk behandling økte tilfeller av oppkast, kløe og nervøsitet. Medikamentet ble ellers tolerert bra (32). Liknende behandling blir gitt til gravide.

#### **4.7.4 Innendørs sprøyting med insekticide midler (IRS):**

Med IRS menes spraying av alle vegger og tak med langtidsvirkende insekticide kjemikalier. Allerede på 1950-tallet ble det gjort studier i Afrika som viste at innendørs spraying med insekticider var effektivt for å hindre malariasmitte (25). Effekten av dette er reduksjon av Anopheles-myggenes levetid, slik at den smitter færre mennesker med malaria, i tillegg til at man reduserer myggbestanden. IRS hindrer sesongøkning av malariasmitte i ustabile malariaområder, mens de i stabile høyendemiske områder reduserer infeksjonsprevalens, morbiditet og mortalitet (25). WHO anbefaler for tiden 12 insekticider til bruk i IRS, hvorav seks pyretroider (for eksempel Deltametrin, Syflutrin), tre organofosfater (for eksempel Malation), to karbamater og ett organoklorin (DDT). Valg av insekticid avhenger av hvorvidt myggen er sensitiv for

middelet, om insekticidet er trygt for mennesker og miljø, samt hvor kostnadseffektivt det er. Det har vist seg å finnes resistens mot DDT og pyretroider i Vest- og Sentral-Afrika og i enkelte deler av Øst- og Sør-Afrika (25). I Vest-Afrika har det også blitt funnet resistens mot karbamater og organofosfater. Årsaken til dette kan for en stor del være den tidligere bruken av insekticider i jordbruk. DDT er det eneste insekticidet som kun har vært brukt til helseformål, og dette er derfor mindre utsatt for resistensutvikling. DDT er også trygt for mennesker og miljø hvis det brukes ifølge retningslinjene og utelukkende til helseforemål (25). DDT er bannlyst til alle andre formål (for eksempel jordbruk og vaskemidler). Når det gjelder kostnadseffektivitet, er DDT det middelet som er billigst og har lengst varighet (6-12 mnd). Enkelte pyretroider ligger også på samme linje, mens andre alternativer er minst fire ganger så dyrt.

De siste årene har bruken av IRS minsket. En viktig årsak til dette er manglende finansiering fra staten slik at sprøytingen ikke vedlikeholdes i det lange løp, i tillegg til at mange samfunn er kritiske til bruk av sprøytemidlene, spesielt DDT. WHO anbefaler imidlertid videre bruk av dette insekticidet inntil bedre alternativer er tilgjengelige, da det fortsatt er trygt og kostnadseffektivt (25).

Verken IRS eller ITN er alene nok til å stanse malariasmitte i høyendemiske områder i Afrika. En kombinasjon av disse ville være optimalt, men mer forskning behøves på området (27).

#### **4.7.5 Vaksine:**

Det har ennå ikke blitt laget en tilfredsstillende malariavaksine, men dette er under utvikling. Det finnes tre typer malariavaksiner. Den første typen forebygger *infeksjon* ved å virke mot sporozoitten eller parasittens utvikling i leverceller. Den andre forebygger *sykdom* ved å virke mot merozoitten eller den videre utvikling i erytrocyttene, og den siste forebygger *transmisjon* ved å hemme den kjønnede formering i myggen og ookinettens utvikling (5).

Man har lenge forsket på malariavaksiner. Det har så langt lyktes å skaffe full beskyttelse til dyr, men ikke til mennesker. I 2000 ble det gjort en studie på voksne i Gambia der man prøvde ut en vaksine som inneholdt et sporozoitt-protein koblet til et hepatitt B-

overflatemolekyl (vaksine mot *infeksjon*). Resultatene viste at 65% var beskyttet etter to måneder, mens kun 16% var beskyttet etter femten uker. To studier på samme malariavaksine utført på spedbarn i Mozambique (2007) og i Tanzania (2008), viste at vaksinen er trygg og tolereres bra. Dog har det fortsatt ikke lyktes å skaffe større beskyttelsesrate enn 65% (34, 35). Mer forskning og finansielle midler behøves til dette området for at man skal praktisk få gjennomført noe som er teoretisk mulig (5).

## **5.0 Diskusjon:**

Vi har sett at de aller fleste land i verden nå følger WHO's anbefalinger og har innlemmet artemisininbasert kombinasjonsterapi i sitt behandlingsregime. Dette gir en mer effektiv malariabehandling og mindre risiko for resistensutvikling. To kombinasjonstabletter, Coartem og ASAQ, har kommet på markedet, og dette gjør behandlingen enklere å følge, noe som gir bedre etterlevelse. IPT-behandling til gravide er nyttig, men man ser nå en økende resistensutvikling mot sulfadoksin-pyrimetamin. WHO anbefaler fortsatt denne behandlingen inntil dokumentasjon på et bedre alternativ foreligger. Det kan være aktuelt å vurdere ACT til bruk i IPT.

Når det gjelder Gambia så vi at helsedepartementet følger WHO's retningslinjer når det gjelder behandling av ukomplisert malaria. I løpet av vårt besøk observerte vi imidlertid at anbefalingen om positiv laboratorietest før behandling ikke ble fulgt ved alle klinikkene vi besøkte. Vi gjorde imidlertid ingen studie på dette, og disse klinikkene utgjør ikke nødvendigvis et representativt utvalg for landet. I tillegg lå de alle i det mer utbygde Vest-Gambia, og man kan anta at forholdene er annerledes i de mer rurale områdene. Imidlertid har dødeligheten som følge av malaria gått ned i landet i løpet av de siste årene, noe som kan være en konsekvens av innføring av ACT-behandling, samt distribusjon av insekticid-behandlede myggnett og innendørs sprøyting med insekticide midler.

Selv om det tilsynelatende ser ut til at antall malariadødsfall synker i enkelte afrikanske land, vektlegger WHO at dette er vanskelig å måle grunnet manglende rapporteringer, registre og for eksempel verifisering av dødsårsak.

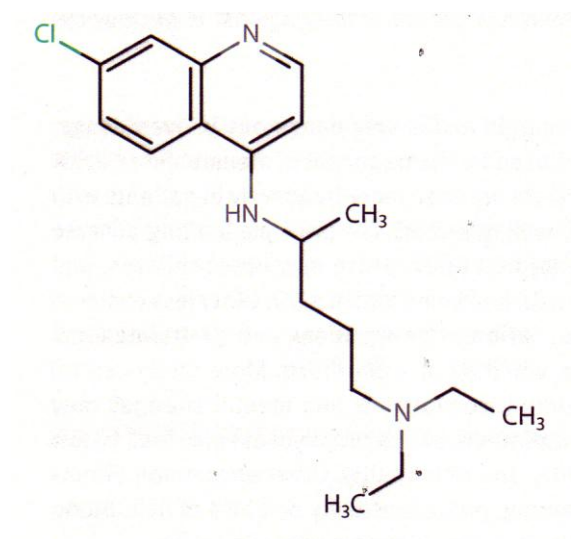


Til tross for at land som Gambia jobber for å bedre tilgjengeligheten på ACT-behandling, ser vi at kun 38% av befolkningen i 18 afrikanske land har tilgang på malariabehandling generelt, og enda færre har tilgang til ACT. Dette betyr at det fortsatt er en lang vei å gå før FNs generalsekretær Ban Ki-Moon innen 2010 har nådd sitt mål: effektiv og billig beskyttelse og behandling til alle som har risiko for å få malaria.

## **6.0 Appendiks**

### **Malariamedikamenter nevnt i behandlingsdelen:**

#### **6.1 Klorokin:**



Klorokin var tidligere det mest brukte medikament i så vel profylakse som behandling av malaria, men økende resistensutvikling har nå medført at klorokin regnes som nesten ubrukelig mot *p.falciparum* i de aller fleste deler av verden. Dog kan klorokin fortsatt brukes mot *p.vivax*, *p.ovale* og *p.malariae*. (4)

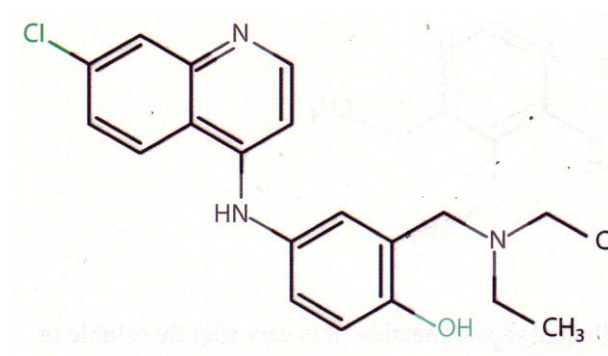
Klorokin angriper parasitten i erythrocytær fase. Medikamentet diffunderer ved nøytral pH fritt over parasittens cellemembran og inn i dens lysosomer. Det sure miljøet i lysosomene påvirker så medikamentet slik at det ikke slipper ut igjen. Dermed opphopes stadig stigende konsentrasjoner av klorokin i parasittens lysosomer, noe som hemmer dens hemoglobinomsetning. Ved å gjøre dette, fjerner man parasittens tilgang til aminosyrer, som den er helt avhengig av å "framstille" fra nedbrytning av hemoglobin (19). Klorokin hemmer også hem-polymerase, et enzym hos parasittene som vanligvis polymeriserer fritt hem (et nedbrytningsprodukt ved hemoglobinomsetningen som ellers virker toksisk på parasitten) til det utoksiske stoffet hemozoin. Klorokin utrydder ikke hypnozoitter i leveren ved *p.ovale* el *p.vivax*. (18).

Klorokin absorberes raskt og nesten fullstendig ved peroral behandling. Ved svært dårlig pasienter kan medikamentet også gis intravenøst eller intramuskulært. Klorokin distribueres raskt i kroppen, og har en plasmahalveringstid på 1-2 mnd. 60% av klorokin binder seg til plasmaproteiner. Klorokin metaboliseres i leveren til monodesetylklorokin, som har de samme anti-parasittale egenskaper som klorokin. (4)

Den økende resistensen skyldes trolig økt ekspresjon av P-glykoprotein, et gen som koder for et transportprotein i celleveggen. Dette medfører at parasittene klarer å transportere medikamentet ut igjen. Dermed oppnås det ikke høye nok konsentrasjoner til terapeutisk effekt, og parasitten utvikler dermed resistens. (18)

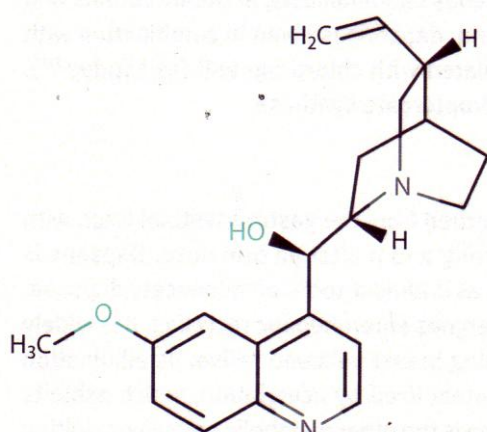
Bivirkninger ved klorokin til malariabehandling er sjeldent, og består for det meste av pruritus (særlig utbredd blant folk med afrikansk avstamning). Også kvalme, oppkast, diaré, svimmelhet og sløret syn er rapportert, samt sjeldnere bivirkninger som kramper eller mentale endringer. Bruk over 5 år kan medføre retinopatier. Klorokin brukes også til behandling av revmatoid artritt, men her brukes større doser og dermed flere rapporterte bivirkninger. Der er få rapporterte medikamentinteraksjoner med klorokin. (4)

## 6.2 Amodiakin:



Amodiakin har lignende virkemåte som klorokin. Dette medikamentet ble trukket fra markedet fordi det kan føre til agranulocytose, men har blitt reintrodusert pga resistensutviklingen mot klorokin. (18)

### 6.3 Kinin:



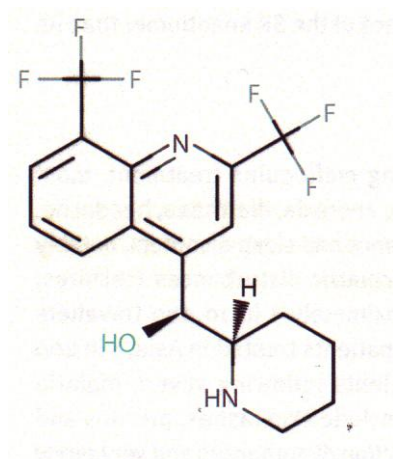
Kinin er opprinnelig en av fire alkaloider med effekt mot malaria, som er utvunnet fra kinabark (*Cinchonae cortex*), en plante med sør-amerikansk opprinnelse (20). Kinin ble tidlig utnyttet av britene, som drakk tonic water (utblandet med gin) som en slags malariaproylakse (21).

Kinin angriper parasittene i erythrocytær fase, og har nogenlunde samme virkning som klorokin. Hemmingen av parasittens hem-polymerase, og dermed inhibering av hem-detoksifisering, regnes som viktigste anti-parasittiske egenskap (4). Dog oppnås ikke like høye medikamentelle konsentrasjoner i parasitten som med klorokin, og muligens virker også andre mekanismer inn. Der er en viss resistens mot kinin, noe som også her skyldes den økte ekspresjon av P-glykoprotein, som øker effluks av medikamentet ut av parasitten. Kinin utrydder ikke hypnozonter i leveren ved p.ovale el p.vivax. (18)

Kinin kan administreres per oralt (eller intravenøst - ved alvorlig *P.falciparum*-infeksjon), har en halveringstid på ca 10 timer (lengre hos syke – opp til 20 timer), metaboliseres i leveren og elimineres renalt. Man regner med at metabolitten 3-hydoksykinin står for ca 10% av effekten. (4) Kinin smaker svært bitter, og virker også irriterende på slimhinnen i magesekken, noe som kan medføre kvalme og oppkast – og dermed også lav compliance. En annen kjent og mer alvorlige bivirkninger, er blant annet nedsatt hjerterytme, noe som gjør at intravenøs administrering må gjøres varsomt. Høye plasmakonsentrasjoner av kinin kan gi arytmier, hypotensjon og CNS-symptomer som hodepine, svimmelhet, sløret syn, delir og koma. Syndromet cinchonisme med mild tinnitus og nedsatt hørsel av høye toner, hodepine, kvalme og evt sløret syn er velkjent. Kinin kan også ha en oksytocinlignende effekt hos den gravide, men behandling innenfor terapeutiske konsentrasjoner har ikke vist risiko for prematur fødsel. Viktig er det også å nevne, at kinin kan stimulere kroppens insulinproduksjon, noe som kan forverre en allerede tilstedeværende hypoglykemi, eller gjøre det vanskelig å skille en cerebral malaria og hypoglykemi. (18) Interaksjoner med andre

medikamenter er rapportert, og dette bør sjekkes før administrering. (4)

#### 6.4 Meflokin:



Meflokin er i Norge best kjent som profylaksemedisinen Lariam. Meflokin angriper parasitten i erytrocytær fase, og virker også ved å inhibere hem-polymerase. Andre, ukjente mekanismer kan også være relevante, da meflokin, som kinin, oppnår lavere intraparasittale konsentrasjoner enn klorokin. Noe resistens er rapportert,

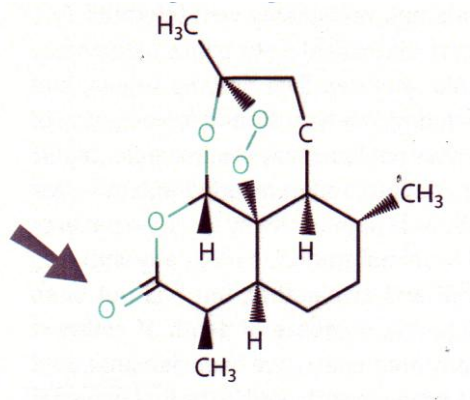
særlig i sørøst-Asia, noe som tilskrives den økte ekspresjon av P-glykoprotein. Meflokin er effektivt mot alle typer malariainfeksjoner, men utrydder ikke hypnozoner i leveren ved *P. ovale* eller *P. vivax*. (18)

Meflokin administreres per oralt og absorberes tilfredsstillende, men det er store individuelle forskjeller i tiden det tar å oppnå ønsket medikamentkonsentrasjon (4). Medikamentet har en plasmahalveringstid på opptil 30 dager, noe som trolig skyldes enterhepatisk resirkulering og opphopning i vev. (18) 98% av stoffet er til enhver tid bundet til plasmaproteiner (4). Halveringstiden synker til 14 dager hos malariainfiserte, muligens pga redusert enterohepatisk resirkulering. Meflokin metaboliseres i leveren og utskilles med galle og feces. (18)

Meflokin må beskyttes mot lys, da effekten ellers reduseres. Vanlige rapporterte bivirkninger er oftest gastrointestinale som kvalme, oppkast, magesmerter og diaré, samt CNS-relaterte som hodepine, svimmelhet, dysfori, trøtthet, samt insomnia og mareritt. Psykoser er rapportert, men er svært sjeldent (1:10 000 ved meflokinprofylakse). Det er også rapportert om hypotensjon, bradykardi, palpitasjoner og mindre EKG-forandringer, men det er ikke rapportert om dødsfall pga overdosering (4). Meflokin er kontraindisert til gravide eller kvinner som ønsker å bli gravide inntil 3 måneder etter behandling pga usikkerhet omkring teratogenisitet. Interaksjoner med

andre medikamenter er rapportert, og dette bør sjekkes før administrering.

## 6.5 Artemisininderivater:



Dette er medikamenter som i utgangspunktet stammer fra den kinesiske planten Qing hao (søtmalurt på norsk) og som har fått navnet artemisinin fra plantens latinske navn; *artemisia annua*. Dette navnet igjen henspiller på *Artemisia*, kone og

søster til kong Halicarnassus, da hennes sorg over hans død fikk henne til å blande hans aske i alt hun drakk, for dermed å gjøre det bittert (18). Qing hao ble brukt som febernedsettende middel i tradisjonell kinesisk urtemedisin, og ble under kulturrevolusjonen på 1970-tallet "oppdaget" av kinesiske forskere (22, 23).

Artemisinin omdannes i leveren til den aktive metabolitten dihydroartemisinin. I dag brukes artemisinin mindre, mens dihydroartemisinin og derivatene artesunat og artesunate brukes mer. Dihydroartemisinin (omdannet fra artemisinin) virker effektivt mot alle plasmodiumartere i alle deler av den erytrocytære fase (fra trofozoitt til schizont). Ved *P. falciparum* ødelegges også gametocytter i deres siste stadie, noe som ellers bare primakin klarer. Dihydroartemisinin virker ved å hemme en viktig kalsium adenosin trifosfatase (4). Dermed stoppes parasittens nedbrytningen av hemoglobin før dette blir til det non-toksiske hemozoin. Den toksiske hem-komponenten hopet opp, og hem sammen med frie radikaler slippes løs og skader parasitten. En annen virkningsmekanisme for dihydroartemisinin er at de inhiberer DNA- og proteinsyntese hos parasitten (24).

Artemisininderivatene er ment å skulle brukes i kombinasjonsregimer med andre medikamenter mot malaria, både for å beskytte artemisinin mot resistensutvikling, og fordi disse kombinasjonsregimene har vist seg å ha en potensiell effekt på hverandre. Artemisinin har ingen effekt mot hypnozoner ved *p.vivax* og *p.vivax*, og brukes heller ikke som kjemoprophylakse. (4)

I følge WHO-rapporten oppnås peak plasma concentration ca 3 timer etter per oral administrasjon (11 timer etter rektal) og medikamentet metaboliseres i lever ved cytochrom P450-systemet. Halveringstiden er kun rundt 1 time. Dog finner vi store variasjoner når det gjelder både absorpsjonshastighet og halveringstid når vi sammenligner WHO-rapporten, Pharmacology-boken og Norsk legemiddelhåndbok.

Artemisinin og dens derivater tolereres bra, og det er få rapporterte bivirkninger. Milde gastroenterale symptomer, svimmelhet, tinnitus, retikulocyttopeni, neutrocyttopeni og økte leverenzymer har vært rapportert uten større problemer. Dog reagerer 1 av 3000 med en hypersensitivitetsreaksjon. Dyrestudier med store, uterapeutiske doser har medført nevrotoksisitet. Artemisinin er enda ikke godkjent for førstetrimesterbehandling (4).

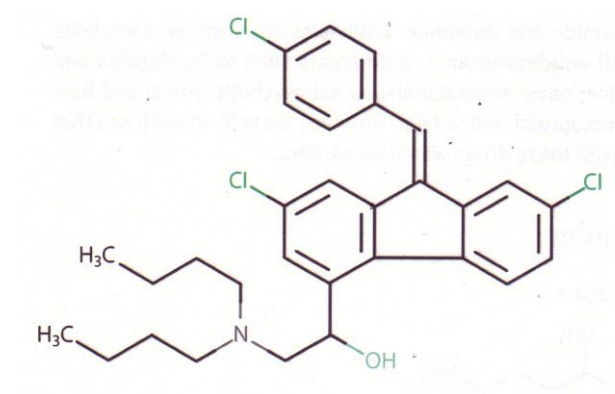
#### Artemether:

Et dihydroartemisininderivat med samme virkningsmekanisme som diskutert over. Artemether er mer fettløslig enn artemisinin og artesunat, og administreres enten per oralt el som intramuskulære injeksjoner. Vanligst er det å gi medikamentet per oralt i kombinasjon med lumefantrin (førstevalget i Gambia, kalt Coartem), da dette skal ha synergisk effekt (17). Av samme grunn er 95% bundet til plasmaproteiner. Artemether nedbrytes i lever og har en halveringstid på ca 1 time (4).

#### Artesunat:

Den andre dihydroartemisininderivat som brukes terapeutisk. Artesunat er mer vannløslig, men er ustabil i nøytral eller sur pH. Medikamentet gis per oralt, rektalt, intramuskulært eller intravenøst, absorberes raskt og har en halveringstid på kun 45min (4).

## 6.6 Lumefantrin:



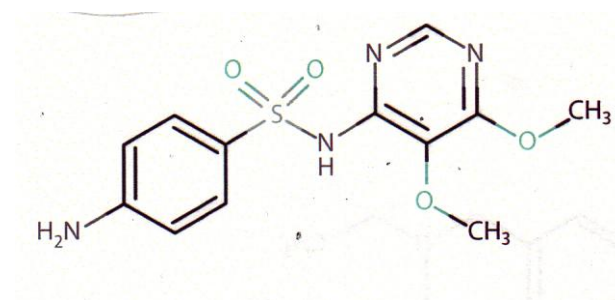
Lumefantrin er medikamentet som kombineres med artemether i ACT-behandlingen i Gambia (4). Lumefantrin er strukturelt beslektet med og har lignende virkningsmekanisme som kinin og meflokin (18), dvs at det angriper parasittene i erytrocytær fase, og

hemmer parasittens hem-polymerase, noe som medfører inhibering av hem-detoksifisering (4). På samme måte som med artemisinin har lumefantrin også virkning på parasittens DNA- og proteinsyntese (24).

Lumefantrin finnes kun til oral administrasjon og bør gis med fettrik mat som f.eks melk. Ønsket konsentrasjon av medikamentet oppnås etter ca 10 timer og halveringstiden er ca 3 dager, altså markant lengre enn arthemeter.

Det er rapportert om merkbart færre og mindre alvorlige bivirkninger med lumefantrin enn kinin. Bivirkninger rapportert er milde former av kvalme, hodepine og svimmelhet – bivirkninger som dårlig kan skilles fra vanlige malariasymptomer. Det finnes per i dag ingen sikre medikamentinteraksjoner, men det anbefales å unngå sur juice, anti-arytmika, visse antibiotika og antipsykotika (4).

## 6.7 Sulfadoksin:



Sulfadoksin er et sulfonamid. Dette er medikamenter som er bakteriostatiskes, og som karakteriseres som antifolatmedikamenter type 1 (18). Sulfonamider inneholder en strukturell

analog til malariaparasittens p-aminobensoesyre (PABA), som er essensiell for parasittens folatsyntese. Dermed vil man, ved å konkurrere om enzymet som



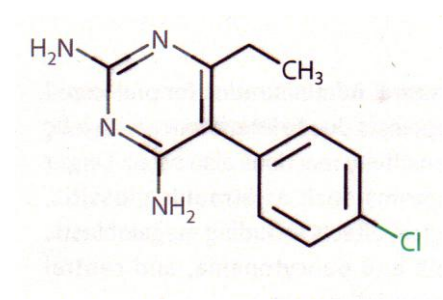
inkorporerer PABA i folatsyntesen (dihydropteroat syntase), hemme parasittens DNA-syntese. (18). Med andre ord er sulfadoksin en konkurrerende antagonist til PABA (4).

Sulfadoksin gis per oralt, og i kombinasjon med pyrimethamin. Ønsket konsentrasjon oppnås 4 timer etter administrasjon, 90-95% av det aktive stoffet bindes til plasmaproteiner og halveringstiden er oppgitt som 4-9 dager (4).

Det er rapportert en rekke mulige bivirkninger til sulfadoksin. Det er viktig å holde pasienten godt hydrert, da medikamentet ellers lett vil utkrystallisere seg og gir smertefull krystalluri med hematuri. Å alkalisere urinen vil også minske sjansen for krystalluri.

Videre er det nevnt en rekke alvorlige allergiske reaksjoner. Disse vil ofte manifestere seg som dermatologiske symptomer, og behandling med sulfadoksin stoppes ved utvikling av utslett. Andre nevnte mulige bivirkninger er blant annet kvalme, diaré og anoreksi, samt mer alvorlige bivirkninger som aplastisk anemi, trombocyttopeni, leukopeni, akutt hemolytisk anemi, interstinal nefritt, myokarditt med mer (4). Som med alle folatantagonister skal sulfadoksin ikke brukes under svangerskap.

## 6.8 Pyrimethamin:



Pyrimethamin regnes som et antifolatmedikament type 2, da det angriper parasittens folatsyntese på et annet trinn enn sulfoamidene.

Pyrimethamin hemmer enzymet dihydrofolat reduktase, viss funksjon

er å omdanne dihydrofolat til tetrahydrofolat (co-enzym ved DNA-syntese). Bruken av medikamentet kombineres alltid med bruk av et sulfonamid, for på den måten å skape en sekvensiell blokade. Den bakteriostatiske effekt økes, og resistensutvikling reduseres (18).

Pyrimethamin administreres per oralt, og ønsket plasmakonsentrasjon oppnås etter 2-6 timer. 80-90% bindes til plasmaproteiner, og halveringstiden er ca 4 dager.



Det er få rapporterte bivirkninger. Bruk over lengre perioder er rapportert å føre til anemi pga hemmingen av hematopoesen (4). Som med alle folatantagonister skal pyrimethamin ikke brukes under svangerskap.

## **6.9 Proguanil:**

Proguanil er mest kjent i Norge som kombinasjonspreparatet Malrone (Proguanil og Atovakvon). Proguanil omdannes i leveren til den aktive metabolitten cykloguanil. Cykloguanil regnes som et antifolatmedikament type 2, og hemmer på samme måte som pyrimethamin enzymet dihydrofolat reduktase. Dermed rammes folatsyntesen hos parasitten. (18)

Proguanil gis som et salt i kombinasjon med atovakvon. Disse to legemidler har vist seg å ha en potencierende effekt på hverandre, samt å minske sjansen for resistensutvikling. Peak plasmakonsentrasjon av den aktive metabolitten oppnås etter ca 5 timer. 75% bindes til plasmaproteiner og halveringstiden er på ca 20 timer (4)

Det er rapportert om få bivirkninger. Blant de rapporterte er diaré, aftøse sår, magebesvær og hårtap. Proguanil bør brukes samtidig som warfarin. (4)

## **6.10 Atovakvon**

Atovakvon virker primært ved å hemme malariaparasittens elektrontransportkjede. (18), og virker mot alle plasmodiumartene. Medikamentet brukes i kombinasjon med proguanil, og disse har en synergistisk effekt på hverandre (4).

Atovakvon bør tas med fettholdig mat for å hjelpe absorpsjonen. 99% sirkulerer bundet til plasmaproteiner, halveringstiden er på 66-70 timer og utskillelsen skjer via feces.

Atovakvon tolereres bra, på tross av at det rapporteres om noe hudutslett, feber, søvnproblemer, diaré, oppkast, forhøyede leverenzymmer og hyponatremi.

## **7.0.0 Kilder**

1. WHO. World malaria report 2008: Geneva.
2. Roll back malaria. Children and malaria.  
[www.rbm.who.int/cmc\\_upload/0/000/015/367/RBMInfosheet\\_6.htm](http://www.rbm.who.int/cmc_upload/0/000/015/367/RBMInfosheet_6.htm) (23.1.2008).
3. Kumar & Clarke. 2005. Clinical medicine, 6th ed. Elsevier Saunders, 95-100.
4. WHO. Guidelines for the treatment of malaria. Geneva 2006.
5. Jebsen S. Malariavaksiner - hvilke vaksiner til hvem?. Tidsskrift for norske lægeforening 2000; 120: 1665-1668.
6. Centers for disease control and prevention. Schema of the life cycle of the malaria  
[http://www.cdc.gov/malaria/biology/life\\_cycle.htm](http://www.cdc.gov/malaria/biology/life_cycle.htm) (14.09.2009)
7. Murray P.R., Rosenthal K.S., Kobayashi G.S et al. 2002. Medical microbiology 4th ed. Mosby, 712-716.
8. Myrvang, B., Godal T. WHO's malariaprogram Roll Back Malaria. Tidsskrift for norske lægeforening 2000; 120: 1661-1664.
9. Robbins S.L., Kumar V., Cotran R.S. 2002. Basic Pathology. 7th ed. Saunders, 408-409.
10. WHO. Making rapid diagnosis work. [www.wpro.who.int/rdt](http://www.wpro.who.int/rdt) (14.09.2009).
11. New, once-a-day fixed-dose combination against malaria now available.  
[www.actwithasaq.org/en/press.htm](http://www.actwithasaq.org/en/press.htm) (23.1.2008).
12. Gomes M, Faiz M, Gyapong J et al, study 13 research group. Pre-referral rectal artesunate to prevent death and disability in severe malaria: a placebo-controlled trial. Lancet 2008; 373: 557-566.
13. Department of state for health & social welfare, Banjul, The Gambia. Guidelines for the management of malaria. Banjul 2005.
14. Ceesay S, Cascals-Pascual C, Erskine J et al. Changes in malaria indices between 1999 and 2007 in The Gambia; a retrospective analysis. Lancet 2008; 372: 1545-1554.

15. von Seidlein L, Milligan P, Pinder M et al. Efficacy of artesunate plus pyrimethamine-sulfadoxine for uncomplicated malaria in Gambian children: a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet* 2000; 355: 352-357.
16. Meerman L, Ord R, Bousema T et al. Carriage of cloroquine-resistant parasites and delay of effective treatment increase the risk of severe malaria in Gambian children. *The journal of infectious diseases* 2005; 192: 1651-1657.
17. Norsk legemiddelhåndbok. L1.5.1 Antimalariamidler.  
[www.legemiddelhandboka.no/xml](http://www.legemiddelhandboka.no/xml) (14.09.2009).
18. Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M. et al. 2003. *Pharmacology* 5th ed. Churchill Livingstone, 622-701.
19. Goldberg D.E., Slater A.F., Cerami A. et al. Hemoglobin degradation in the malaria parasite *Plasmodium Falciparum*: an ordered process in an unique organelle. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990 April; 87(8):2931-2935.
20. Øyri A. 2003. *Norsk medisinsk ordbok*. 7. utgåva. Det Norske Samlaget, 550.
21. Wikipedia. Kinin. <http://no.wikipedia.org/wiki/Kinin> (16.09.2009).
22. Hsu E. Reflections on the 'discovery' of the antimalarial qinghao. *British Journal of clinical Pharmacology*. 2006. 61(6): 666-670.
23. Urtekilden. Søtmalurt.  
<http://www.rolv.no/urtemedisin/medisinplanter/arten.htm> (16.09.2009).
24. IPCA laboratories limited. Lumerax. [http://www.malaria-ipca.com/artemether\\_lumefantrine.html](http://www.malaria-ipca.com/artemether_lumefantrine.html) (16.09.2009).
25. WHO. Global malaria programme. Indoor residual spraying, use of indoor residual spraying for scaling up global malaria control and elimination.  
[apps.who.int/malaria/docs/IRS/IRS-position.pdf](http://apps.who.int/malaria/docs/IRS/IRS-position.pdf) (30.8.2009).
26. D'Alessandro U, Olaleye B, McGuire W et al. Mortality and morbidity from malaria in Gambian children after introduction of an impregnated bednet programme. *Lancet* 1995; 345: 479-483.

27. WHO. Global malaria programme. Insecticide-treated mosquito nets: a WHO position statement. [www.apps.who.int/malaria/docs/itn/ITNspospaperfinal.pdf](http://www.apps.who.int/malaria/docs/itn/ITNspospaperfinal.pdf) (30.8.2009).
28. WHO. Africa malaria report 2006. Geneva.
29. Roll back malaria. Insecticide-treated mosquito nets. [www.rbm.who.int/cmc\\_upload/0/000/015/368/RBMInfosheet\\_5.htm](http://www.rbm.who.int/cmc_upload/0/000/015/368/RBMInfosheet_5.htm) (23.1.2008).
30. Marchesini P, Crawley J. Reducing the burden of malaria in pregnancy. Mera 2004; january: 3-4.
31. WHO. Technical expert group meeting on intermittent preventive treatment in pregnancy (IPTp). [www.apps.who.int/malaria/docs/IPTp/TechnicalExpertMtgIPTpReport.pdf](http://www.apps.who.int/malaria/docs/IPTp/TechnicalExpertMtgIPTpReport.pdf) (10.9.2009).
32. Cissé B, Sokhna C, Boulanger D et al. Seasonal intermittent preventive treatment with artesunate and sulfadoxine-pyrimethamine for prevention of malaria in Senegalese children: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. Lancet 2006; 367: 659-667.
33. Malaria Journal. Swedish traveller with Plasmodium knowlesi malaria after visiting Malaysian Borneo. [www.malariajournal.com/content/8/1/15](http://www.malariajournal.com/content/8/1/15) (14.9.2009).
34. Aponte J, Aide P, Renom M et al. Safety of the RTS,S/AS02D candidate malaria vaccine in infants living in a highly endemic area of Mozambique: a double blind randomiser controlled fase I/lib trial. Lancet 2007; 370: 1543-1551.
35. Abdulla S, Oberholzer R, Juma O et al. Safety and immunogenicity of RTS,S/AS02D malaria vaccine in infants. New England journal of medicine 2008; 359: 2533-2544.
36. Centers for disease control and prevention. Malaria, incubation period <http://www.cdc.gov/malaria/disease.htm> (16.09.2009)